

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

COPIE OFFICIELLE

LE DOCUMENT CI-ANNEXÉ EST LA COPIE CERTIFIÉE CONFORME, D'UNE DEMANDE
DE TITRE DE PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE ENREGISTRÉE A L'INSTITUT NATIONAL DE LA
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE.

ÉTABLIE A PARIS, LE18 MARS 1987.....

*Pour le Directeur de l'Institut national
de la propriété industrielle*

Le Chef de Division

Y. CAMPENON

BA 267/090983

043184

DEMANDE (voir case cochée) <input type="checkbox"/> BREVET D'INVENTION <input type="checkbox"/> CERTIFICAT D'ADDITION <input type="checkbox"/> TRANSFORMATION D'UNE DEMANDE DE BREVET EN BREVET		DUPLICATA DE LA REQUÊTE DEMANDE D'INSTRUMENTATION NATURE, N° ET DATE DE LA DÉVANGÉMENT INITIALE	
DATE DE RECEVÉ DES PIÈCES 30 AVR 1966	DATE DE DÉPÔT 30/04/1966	NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE A QUI TOUTE LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE. S.A. FEDIT-LORIOT 38 avenue Hoche 75008 PARIS	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 86 06250		RÉFÉRENCE DU MANDATAIRE DATE ET NUMÉRO DU POUVOIR GÉNÉRAL 8691/PB	

86 06258

CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES BREVETS

Int. Cl. 1

1. TITRE DE L'INVENTION
Nouveau procédé de préparation de fibrates

2. DEMANDEUR : NOM ET PRÉNOMS SUIVIS DE LA NOMINATION MOYEN DU
 DÉSIGNATION ET FORMES JURIDIQUES
Société anonyme dite : SOCIÉTÉ DE RECHERCHES INDUSTRIELLES (S.O.R.I.)

3. N° SIRENE, LE CAS ÉCHÉANT
 N° SIRENE, LE CAS ÉCHÉANT

4. PAYS
FRANCE

5. INVENTEUR
 LE DEMANDEUR EST L'INVENTEUR
☒ LE DEMANDEUR N'EST PAS L'INVENTEUR

6. LE DEMANDEUR REÇOIT-IL LE BÉNÉFICÉ D'UNE DÉCISION DE RÉDUCTION DES TAUX DE TAXE
☒ OUI ☐ NON

7. N° D'INSTRUMENTATION
 DATE DE DÉPÔT
 NUMÉRO

Ne pas tenir compte de ces chiffres

107C 10/1008, 67/31, 50/100

107C 27/02

1161K 31/215, 31/19



8. RATTACHEMENT DU CERTIFICAT D'ADDITION
 NATURE DE LA DEMANDE PRÉCÉDENTE
 ADDITIONS ANTÉRIEURES 1^{re} 2^{de} 3^{de} 4^{de}

SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
Le 30 avril 1966
S.A. FEDIT-LORIOT

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

N° d'enregistrement national

86 0628

Titre de l'invention :

Nouveau procédé de préparation de fibrates

Le (s) soussigné (s)

Société anonyme dite :
SOCIÉTÉ DE RECHERCHES INDUSTRIELLES (S.O.R.I.)
38 avenue Hoche
75008 PARIS (France)

désigne (nt) en tant qu'inventeur (s) (nom, prénoms, adresse)

- BOURGOGNE Jean-Pierre
17 rue du Bief du Moulin
21600 LONGVIC (France)

et

- SORNAY Rolland
Le Pré de la Croix
BROGNON
21490 RUFFEY LES ECHIREY (France)

tous deux de nationalité française



PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDICATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN

R.M.*

DATE
DE LATAMPON DATEUR
DU

Modifiée(s)

Supprimée(s)

Ajoutée(s)

CORRESPONDANCE

CORRECTEUR

1

—

—

—

16-7-1986

18 JUL 1986 AR

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article 28 du décret du 9 septembre 1979, est signalé par la mention "R.M." (revendications modifiées).



BT 244 / 17118C

Date et

signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Le 30 avril 1986

S. A. Fédt - Lorient

Conseils en Propriété Industrielle

(Cabinet Guerbilsky)

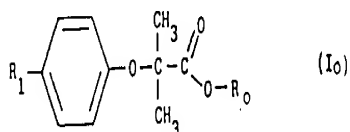
38, Avenue Hoche, 75008 Paris

Serge CLISCI

NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION DE FIBRATES

La présente invention est relative à un nouveau procédé de préparation de fibrates.

On désigne par fibrates une famille de composés présentant des propriétés hypocholestérolémiante et hypolipidémiante et répondant à la formule générale :



où R_1 représente notamment un atome d'halogène, un groupe 2,2-dichloro-cyclopropyle, un groupe (4-chlorophenyl)hydroxyméthyle, un groupe 4-chlorobenzoyl ou un groupe 2-(4-chlorobenzamido)-éthyle et R_0 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_{1-4} ramifié ou non.

Dans cette famille on connaît notamment (i) le clofibrate qui a pour nomenclature : ester éthylique de l'acide 4-chlorophénoxy-2-méthyl-propanoïque ou 2-(4-chlorophénoxy)-2-méthylpropionate d'éthyle, et (ii) le fénofibrate qui a pour nomenclature : 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phénoxy]-2-méthyl-propanoïque ou 2-[4-(4-chlorobenzoyl)-phénoxy]-2-méthylpropionate d'isopropyle et qui est le produit de référence universel en tant qu'agent hypolipidémiant et hypocholestérolémiant.

On sait que l'on a déjà préconisé dans le passé différentes méthodes de synthèse des fibrates. Le document de brevet GB-A-860 303, relatif à l'obtention du clofibrate, propose de faire réagir un phénol de formule $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{OH}$ sur un mélange acétone/chloroforme en présence de soude puis d'estérifier l'acide ainsi obtenu au moyen d'alcool éthylique.

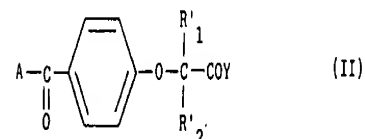
Le document de brevet GB-A-1 415 295, relatif à l'obtention du fénofibrate propose un procédé, analogue à celui de GB-A-860 303 précité, et qui comprend les étapes suivantes :

(a) réaction d'un mélange acétone/chloroforme avec la (4-chlorophényl)-(4-hydroxyphényl)-méthanone,

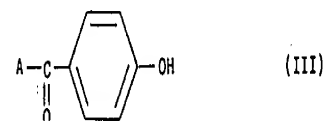
(b) transformation de l'acide obtenu suivant ladite réaction en chlorure d'acide, puis

(c) estérification par réaction de l'alcool isopropylique sur ledit chlorure d'acide.

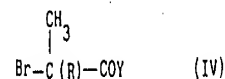
Par ailleurs, GB-A-1 539 897, indique qu'il est possible d'accéder aux composés de formule



où, en particulier, A est un radical phényle substitué par un atome d'halogène, R'_1 et R'_2 , identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, et, Y représente un groupe hydroxy ou un groupe alkoxy, d'une part, selon la méthode dite "acétone/chloroforme" mettant en oeuvre ledit mélange acétone-chloroforme, d'autre part, par condensation dans un solvant approprié d'un phénol substitué de formule



avec un dérivé bromé de formule



Selon la nature du groupe R que l'on souhaite obtenir dans le produit final, notamment à partir du dérivé d'acide 2-bromopropionique de formule IV ci-dessus comportant ledit groupe R, il est plus particulièrement recommandé dans GB-A-1 539 897 :

(i) de ne pas utiliser la réaction III + IV, lorsque R est CH_3 , mais de mettre en oeuvre la méthode dite "acétone/chloroforme" pour l'obtention d'un dérivé d'acide 2-phénoxy-2-méthylpropionique appartenant à l'ensemble des fibrates, et

(ii) de mettre en oeuvre la réaction III + IV,

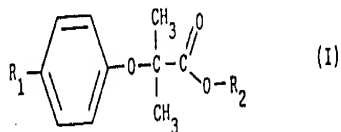
lorsque R est H, pour l'obtention d'un dérivé d'acide 2-phénoxypropionique,

ladite réaction du phénol III avec le dérivé bromé IV étant réalisé dans un solvant organique, tel que l'éthanol ou la méthylisobutylcétone, en présence de K_2CO_3 .

Ainsi selon la description de GB-A-1 539 897 on obtient le 2-[4-(4-chlorobenzoyl)-phénoxy]-propionate d'éthyle avec un rendement de 76 % lorsque l'on fait réagir dans des proportions environ molaires, le 2-bromopropionate d'éthyle (i.e. le composé de formule IV où R = H, et Y = OCH_2CH_3) avec la (4-chlorophényl)-(4-hydroxyphényl)-méthanone [i.e. le composé de formule III où A est $4-ClC_6H_5$ et qui répond également à la nomenclature de 4-(4-chlorobenzoyl)-phénol] dans la méthylisobutylcétone en présence de K_2CO_3 .

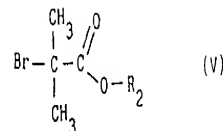
Selon l'invention on préconise une nouvelle technique pour résoudre le problème de la synthèse des fibrates. Cette technique, qui conduit à des rendements nettement supérieurs à ceux de l'art antérieur le plus proche, va de façon surprenante à l'encontre de l'enseignement de GB-A-1 539 897 en ce sens qu'elle met en oeuvre la réaction d'un dérivé bromé de formule IV où R est CH_3 avec un phénol de formule III, en l'absence de solvant.

Le procédé de préparation selon l'invention pour la préparation d'un fibrate de formule

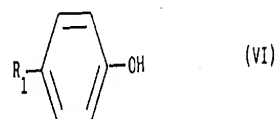


dans laquelle R_1 représente notamment un atome d'halogène (en particulier F, Cl, Br, l'halogène préféré étant Cl), un groupe 2,2-dichlorocyclopropyle, un groupe (4-chlorophényl)hydroxyméthyle de formule $4-ClC_6H_4CH(OH)$, un groupe 4-chlorobenzoyle ou un groupe 2-(4-chlorobenzamido)-éthyle, et R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 à chaîne hydrocarbonate linéaire ou ramifiée, est caractérisé en ce que l'on fait réagir, en l'absence de solvant, un excès par rapport aux conditions stoechiométriques de 2-bromo-2-méthylpropio-

nate d'alkyle de formule :



où R_2 est défini comme indiqué ci-dessus, avec un phénol substitué de formule



où R_1 est défini comme indiqué ci-dessus, en présence d'un excès de K_2CO_3 par rapport aux conditions stoechiométriques, à une température supérieure ou égale à $120^\circ C$, pendant au moins 2 heures.

Selon un mode de mise en oeuvre de ce procédé, le fibrate ainsi obtenu est isolé directement du milieu réactionnel par précipitation, extraction ou distillation.

Selon un autre mode de réalisation le milieu réactionnel contenant le fibrate provenant de la réaction V + VI est traité par un acide fort (notamment HCl, H_2SO_4) pour neutraliser l'excès de K_2CO_3 , le fibrate ainsi obtenu étant ensuite isolé du milieu réactionnel résultant par précipitation, extraction ou distillation.

Pour isoler le fibrate obtenu selon le procédé de l'invention on procède à (i) une opération de précipitation lorsque ledit fibrate est un solide (c'est le cas du fénofibrate, de ses analogues de formule I ci-dessus, et des esters homologues du ciprofibrate), ou (ii) une opération d'extraction au moyen d'un solvant approprié ou une opération de distillation lorsque ledit fibrate est liquide ou huileux (c'est le cas du clofibrate et des esters homologues du bézafibrate).

Les conditions stoechiométriques comprennent la réaction de 1 mole de VI avec 1 mole de V en présence de 0,5 mole de K_2CO_3 . Comme indiqué ci-dessus, on réalise la réaction VI + V de telle façon que le dérivé bromé VI et K_2CO_3 soient en excès par rapport

auxdites conditions stoechiométriques. De façon avantageuse, l'on fera réagir à une température de 120 à 160°C, pendant 3 à 6 heures, 1 mole de phénol substitué de formule VI avec environ 1,7 à environ 2,3 moles de dérivé de formule V, en présence d'environ 0,8 à environ 1,2 moles de K_2CO_3 .

Quand elle est effectuée, la neutralisation de l'excès de K_2CO_3 par un acide fort est réalisée à une température inférieure ou égale à 120°C et de préférence à une température voisine de 100°C. L'acide fort est avantageusement un acide minéral tel que HCl et mieux H_2SO_4 .

En bref le procédé selon l'invention pour préparer un ester de formule I comprend les deux ou trois étages qui suivent

1°) l'on fait réagir, en l'absence de solvant, pendant au moins 2 heures (de préférence pendant 3 à 6 heures), environ une mole de VI avec environ 1,7 à environ 2,3 moles de V (de préférence environ 2 moles de V), en présence de environ 0,8 à environ 1,2 moles de K_2CO_3 (de préférence environ 1 mole de K_2CO_3), à une température de 120°C à 160°C (de préférence à une température de 140°C à 145°C),

2°) le cas échéant, on neutralise l'excès de K_2CO_3 par un acide fort à une température inférieure à 120°C, et

3°) on isole le fibraté du milieu réactionnel par précipitation à une température inférieure à 60°C, par extraction ou par distillation.

Le meilleur mode de mise en oeuvre que l'on préconise pour préparer le fénofibraté suivant le procédé selon l'invention consiste à :

(a) faire réagir, en l'absence de solvant, pendant environ 5 heures, environ 1 mole de VI où R, est le groupe 4-chlorobenzoyl avec environ 2 moles de V où R_2 est le groupe isopropyle, en présence de environ 1 mole de K_2CO_3 , à une température de environ 140°C à environ 145°C,

(b) après addition d'isopropanol aqueux au milieu réactionnel ainsi obtenu, neutraliser l'excès de K_2CO_3 par l'acide sulfurique à une température voisine de 100°C,

(c) refroidir le milieu réactionnel à une température comprise entre 15 et 25°C et recueillir le précipité de fénofibraté, qui s'est formé, par filtration,

(d) laver le précipité de fénofibraté ainsi recueilli successivement à la soude puis à l'eau, et

(e) recristalliser le fénofibraté de l'isopropanol aqueux.

Le procédé selon l'invention est également applicable à la préparation des fibrates, qui tels les ciprofibrate et bézafibrate présentent un groupe acide carboxylique $R_0 = H$ au lieu d'un groupe carboxylate. Toutefois eu égard au rendement de la réaction VI + dérivé bromé V dans lequel R_2 serait H, on préfère plutôt opérer en deux stades à savoir : préparation de l'ester correspondant selon le procédé de l'invention à partir d'un dérivé bromé V où R_2 est un groupe alkyle puis saponification dudit ester pour obtenir l'acide souhaité.

Dans le tableau I qui suit on a consigné les résultats des essais comparatifs qui ont été entrepris pour montrer l'intérêt du procédé de l'invention (Ex 1) sans utilisation d'un solvant pour la réaction V + VI, par rapport à l'utilisation de la même réaction avec un solvant (CP1-CP4) selon l'enseignement de GB-A-1 539 897, pour la synthèse du fénofibraté. Dans le tableau I on a également mentionné par commodité les rendements de la préparation du fénofibraté selon la méthode dite "acétone/chloroforme" (CP6) et du 2-[4-(4-chlorobenzoyl)-phénoxy]-propionate d'éthyle (CP5) selon la réaction III + IV où R est H en présence d'un solvant. Les solvants utilisés dans les exemples comparatifs CP1 et CP2 sont ceux mentionnés spécifiquement dans GB-A-1 539 897, les solvants utilisés dans les exemples comparatifs CP3 et CP4 sont inclus dans l'enseignement de GB-A-1 539 897 sans être toutefois spécifiquement exemplifiés dans ledit document.



7
TABLEAU I

Exemples	Méthode (a) (Préparation)	Solvant	Produit obtenu	Rendement (%)
Ex 1	A (I)	-	fénofibrate	83,9
CP 1	B (II)	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	fénofibrate	27,7
CP 2	B (III)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	fénofibrate	34,7
CP 3	B (IV)	$\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$	fénofibrate	38,8
CP 4	B (V)	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	fénofibrate	19,3
CP 5	C	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	(b)	76
CP 6	D ("acétone/chloroforme")		fénofibrate	≈ 70 (c)

Notes

(a) méthode :

A selon l'invention par réaction de VI avec $\text{BrC}(\text{CH}_3)_2\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ sans solvant ;

B selon l'enseignement de GB-A-1 539 897 par réaction de VI avec $\text{BrC}(\text{CH}_3)_2\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ en présence d'un solvant ;

C selon l'enseignement de GB-A-1 539 897 par réaction de VI avec $\text{BrCH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ en présence d'un solvant ;

D selon l'enseignement de GB-A-1 539 897 par réaction (i) de VI avec le mélange acétone/chloroforme, puis (ii) estérification de l'acide correspondant

(b) 2-[4-(4-chlorobenzoyl)-phénoxy]-propionate d'éthyle

(c) le rendement global de la méthode D est de 70 % environ ; plus précisément on obtient l'acide fénofibrique avec un rendement de 85 % (cet acide contient 3 à 4 % en poids de phénol VI qui n'a pas réagit) puis l'estérification est effectuée avec un rendement de 85 %

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description qui va suivre d'un exemple de préparation selon le procédé préconisé ici et d'exemples comparatifs selon l'art antérieur le plus proche (GB-A-1 539 897), pour l'obtention du fénofibrate.

5 Préparation I (Exemple 1)

Obtention du 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-[4-(4-chlorobenzoyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque (fénofibrate)

Dans un réacteur de 4 l équipé d'une agitation et d'un réfrigérant, on introduit 465 g (2 moles) de (4-chlorophényl)-(4-hydroxyphényl)-méthanone et 815 g (3,9 moles) de 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque (autre nomenclature : 2-bromo-2-méthylpropionate d'isopropyle). On porte le milieu à 120°C, puis on ajoute 265 g (1,92 moles) de carbonate de potassium à l'aide d'une ampoule à solide. On chauffe ensuite pendant 5 heures à 140-145°C puis on refroidit le milieu réactionnel jusque vers 100°C. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'alcool isopropylique aqueux puis acidifié à l'acide sulfurique. On refroidit ensuite à 18-20°C pour faire cristalliser le produit que l'on essore, lave avec une solution de soude puis à l'eau. On recristallise le produit de l'isopropanol. On obtient 605 g de fénofibrate (Rendement = 83,9 %) de pureté supérieure à 99,5 % (détermination par chromatographie liquide haute pression, en abrégé HPLC).

Préparation II : (exemple comparatif CP 1)

Dans un ballon à 3 cols de 1 l équipé d'une agitation et d'un réfrigérant, on introduit 46,5 g (0,2 mole) de (4-chlorophényl)-(4-hydroxyphényl)-méthanone, 35 g (0,25 mole) de carbonate de potassium et 400 ml de 4-méthyl-2-pentanone (autre nomenclature : méthylisobutylcétone). On porte à reflux pendant 2 heures pour former le sel de potassium de la (4-chlorophényl)-(4-hydroxyphényl)-méthanone, puis on ajoute 41,8 g (0,2 mole) de 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque. On porte à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, on filtre les sels minéraux insolubles et on concentre le filtrat sous pression réduite. Le résidu résultant est repris avec de l'éther éthylique, lavé avec une solution de soude à 4 % puis à l'eau. Après évaporation du solvant, le résidu est recristallisé de l'éther isopropylique. On obtient 20 g de fénofibrate

(Rendement : 27,7 %).

Préparation III (Exemple comparatif CP 2)

Dans un ballon à 3 cols de 500 ml équipé d'une agitation et d'un réfrigérant, on introduit 200 ml d'éthanol anhydre. On ajoute ensuite, par fractions, 4,6 g (0,2 atome-gramme) de sodium. Quand tout le sodium est dissous on ajoute 46,5 g (0,2 mole) de (4-chlorophényl)-(4-hydroxyphényl)-méthanone et on porte à reflux pendant 30 minutes. On ajoute ensuite 41,8 g (0,2 mole) de 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque et on porte à reflux pendant 8 heures. Après concentration, le milieu réactionnel est traité de la même façon que dans la préparation II. Par recristallation, on obtient 25 g de fénofibrate (Rendement = 34,7 %).

Préparation IV : (exemple comparatif CP 3)

Dans un réacteur de 4 l équipé d'une agitation et d'un réfrigérant, on introduit 1 l d'alcool isopropylique, 232,5 g (1 mole) de (4-chlorophényl)-(4-hydroxyphényl)méthanone, 138 g (1 mole) de carbonate de potassium et 355 g (1,7 mole) de 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque. On chauffe doucement le milieu réactionnel, sous agitation vigoureuse, puis on maintient à reflux pendant 8 heures. On distille ensuite environ 400 ml d'alcool isopropylique puis on refroidit le milieu sous agitation. Le précipité formé est essoré puis lavé sous agitation en phase hétérogène par de l'eau. On essore puis lave à nouveau avec une solution de soude à 2 %, puis par de l'eau jusqu'à neutralité. Le produit essoré est purifié par recristallisation de l'alcool isopropylique. On obtient 140 g de fénifibrate (Rendement = 38,8 %).

Préparation V : (exemple comparatif CP 4)

Dans un ballon à 3 cols de 1 l, on introduit 300 ml de diméthylformamide, 100 g (0,43 mole) de (4-chlorophényl)-(4-hydroxyphényl)-méthanone et 68,2 g de carbonate de potassium (0,49 mole). On porte à reflux du solvant pendant 0,50 h, sous agitation vigoureuse, puis on ajoute 120 g (0,57 mole) de 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque. On maintient à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé avec l'eau, puis extrait au chloroforme. La phase

organique est ensuite lavée avec une solution de soude à 3 % en poids, puis à l'eau jusqu'à neutralité. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est recristallisé de l'alcool isopropylique. On obtient 30 g de fénofibrate (Rendement : 19,3 %).

Les préparations I-V données ci-dessus à titre d'illustration de l'invention et des exemples comparatifs mettent en évidence que le procédé selon l'invention permet d'obtenir

(i) des rendements très importants (83,9 % comparativement à la technique antérieure faisant intervenir un solvant (19 % à 39 %) ;

(ii) des produits de très haute pureté requise dans la préparation d'un médicament ;

(iii) un gain d'énergie par réduction des durées de réaction (essentiellement réduction des temps de chauffage) ;

(iv) une utilisation de solvant limitée aux cristallisations ;

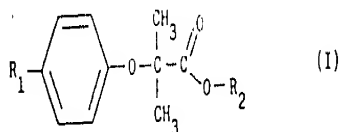
(v) une unité opératoire plus importante pour un même volume de réacteur.

Le procédé selon l'invention est directement applicable à l'échelle industrielle.

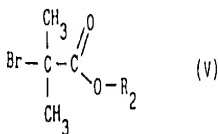


REVENDICATIONS

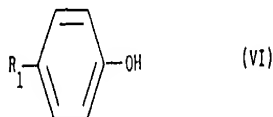
1. Procédé de préparation d'une substance choisie parmi l'ensemble des fibrates répondant à la formule générale



dans laquelle R_1 représente notamment un atome d'halogène (en particulier F, Cl, Br, l'atome d'halogène préféré étant Cl), un groupe 2,2-dichloroxyclopropyle, (4-chlorophényl)-hydroxyméthyle, 4-chlorobenzoyle ou 2-(4-chlorobenzamido)-éthyle ; et R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 dans lequel la chaîne hydrocarbonée est linéaire ou ramifiée, caractérisé en ce que on fait réagir, en l'absence de solvant, un excès, par rapport aux conditions stoechiométriques, de 2-bromo-2-méthylpropionate d'alkyle de formule



où R_2 est défini comme indiqué ci-dessus, avec un phénol substitué de formule



où R_1 est défini comme indiqué ci-dessus, en présence d'un excès, par rapport aux conditions stoechiométriques, de K_2CO_3 , à une température supérieure ou égale à $120^\circ C$ pendant au moins 2 h.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en outre par le fait que le fibrate ainsi obtenu est isolé du milieu réactionnel par précipitation, extraction ou distillation.
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en outre par le fait que le milieu réactionnel contenant le fibrate ainsi obtenu est traité par un acide fort pour neutraliser l'excès de

K_2CO_3 , le fibrate étant ensuite isolé du milieu réactionnel par précipitation, extraction ou distillation.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir à une température de 120 à $160^\circ C$, pendant 3 à 6 heures, 1 mole de VI avec environ 1,7 à environ 2,3 moles de V, en présence d'environ 0,8 à environ 1,2 moles de K_2CO_3 .
5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir à une température de 140 à $145^\circ C$, 1 mole de VI avec environ 2 moles de V, en présence d'environ 1 mole de K_2CO_3 .
- 10 6. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la neutralisation de l'excès de K_2CO_3 est effectuée au moyen d'acide sulfurique à une température inférieure ou égale à $120^\circ C$ et de préférence voisine de $100^\circ C$.
7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que
- 15 1°) l'on fait réagir, en l'absence de solvant pendant au moins 2 heures (de préférence pendant 3 à 6 heures), environ une mole de VI avec environ 1,7 en présence de environ 0,8 à environ 2,2 moles de K_2CO_3 (de préférence environ 1 mole de K_2CO_3), à une température de $120^\circ C$ à $160^\circ C$ (de préférence à une température de $140^\circ C$ à $145^\circ C$),
- 2°) on neutralise l'excès de K_2CO_3 au moyen d'un acide fort à une température inférieure à $120^\circ C$, et
- 3°) on isole le fibrate du milieu réactionnel par précipitation à une température inférieure à $60^\circ C$, par extraction ou distillation.
- 25 8. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation du fénofibrate, caractérisé en ce que
- (a) l'on fait réagir, en l'absence de solvant pendant environ 5 heures, environ 1 mole de VI où R_1 est le groupe 4-chlorobenzoyle avec environ 2 moles de V où R_2 est le groupe isopropyle, en présence de environ 1 mole de K_2CO_3 , à une température de environ $140^\circ C$ à environ $145^\circ C$,
- 30 (b) après addition d'isopropanol aqueux au milieu réactionnel ainsi obtenu, on neutralise l'excès de K_2CO_3 au moyen d'acide sulfurique à une température voisine de $100^\circ C$,
- 35



(c) on refroidit le milieu réactionnel résultant à une température comprise entre 15 et 25°C, et recueille par filtration le précipité de fénofibrate qui s'est formé,

(d) on lave le précipité ainsi filtré à la soude puis à l'eau, puis

(e) recristallise le fénofibrate de l'isopropanol aqueux.

9. Procédé de préparation selon la revendication 1, pour la synthèse d'un fibrate de formule I où $R_2 = H$, caractérisé en ce qu'on prépare l'ester correspondant selon le procédé de la revendication 1 par réaction du phénol substitué VI avec un 2-bromo-2-méthylpropionate d'alkyle de formule V où R_2 est un groupe alkyle en C_1-C_4 , en l'absence de solvant, puis saponifie l'ester résultant.

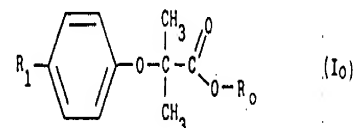


S. A. FENI - LERIC
Conseils en Propriété Industrielle
(Cabinet Guerbilsky)
38, Avenue Hoche, 75008 Paris

NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION DE FIBRATES

La présente invention est relative à un nouveau procédé de préparation de fibrates.

On désigne par fibrates une famille de composés présentant des propriétés hypocholestérolémiante et hypolipidémiante et répondant à la formule générale :



où R_1 représente notamment un atome d'halogène, un groupe 2,2-dichloro-cyclopropyle, un groupe (4-chlorophenyl)hydroxyméthyle, un groupe 4-chlorobenzoyl ou un groupe 2-(4-chlorobenzamido)-éthyle et R_0 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en $-C_4$ ramifié ou non.



Dans cette famille on connaît notamment (i) le clofibrate qui a pour nomenclature : ester éthylique de l'acide 4-chlorophénoxy-2-méthyl-propanoïque ou 2-(4-chlorophénoxy)-2-méthylpropionate d'éthyle, et (ii) le fénofibrate qui a pour nomenclature : 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phénoxy]-2-méthyl-propanoïque ou 2-[4-(4-chlorobenzoyl)-phénoxy]-2-méthylpropionate d'isopropyle et qui est le produit de référence universel en tant qu'agent hypolipidémiant et hypocholestérolémiant.

On sait que l'on a déjà préconisé dans le passé différentes méthodes de synthèse des fibrates. Le document de brevet GB-A-860 303, relatif à l'obtention du clofibrate, propose de faire réagir un phénol de formule $4-ClC_6H_4OH$ sur un mélange acétone/chloroforme en présence de soude puis d'estérifier l'acide ainsi obtenu au moyen d'alcool éthylique.

Le document de brevet GB-A-1 415 295, relatif à l'obtention du fénofibrate propose un procédé, analogue à celui de GB-A-860 303 précité, et qui comprend les étapes suivantes :

(a) réaction d'un mélange acétone/chloroforme avec la (4-chlorophényl)-(4-hydroxyphényl)-méthanone,

27